

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lowelle comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 comprimidos revestidos por película amarelos:

Cada comprimido revestido por película contém 0,060 mg de gestodeno e 0,015 mg de etinilestradiol.

Excipiente com efeito conhecido:

Contém 39,9 mg de lactose

4 comprimidos placebo (inativos) brancos:

O comprimido não contém substâncias ativas.

Excipiente com efeito conhecido:

Contém 59,5 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

O comprimido revestido por película ativo é redondo e amarelo com lados convexos.

O comprimido placebo é redondo e branco com lados convexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Lowelle deverá ter em consideração os fatores de risco atuais de cada mulher, particularmente aqueles para o tromboembolismo venoso (TEV), e como o risco de TEV com Lowelle se compara a outros CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Lowelle

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias, por volta da mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. A toma dos comprimidos é contínua. Deve ser tomado um comprimido diariamente durante 28 dias consecutivos. O blister seguinte é iniciado no dia após o da toma do último comprimido do blister anterior. A hemorragia de privação normalmente tem início 2 a 3 dias após o início da toma dos comprimidos placebo (última fila) e pode não ter terminado antes do próximo blister ser iniciado.

Como iniciar a toma de Lowelle

-Sem utilização prévia de contraceção hormonal (no mês anterior)

A toma dos comprimidos deve ser iniciada no primeiro dia do ciclo natural da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual).

-Mudança de um contraceptivo hormonal combinado (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico) para Lowelle.

A mulher deve iniciar a toma de Lowelle, de preferência, no dia o último comprimido ativo (o último comprimido contendo as substâncias ativas) do seu COC anterior, mas o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou com comprimidos placebo do seu COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deve iniciar a toma de Lowelle, de preferência, no dia da remoção, no máximo na data em que a próxima aplicação deveria ser efetuada.

-Mudança de um método só com progestagénio (pílulas só com progestagénio, injeções ou implantes) ou dispositivo intrauterino (DIU) com libertação de progestagénios para Lowelle.

A mulher pode substituir a pílula só com progestagénio em qualquer dia (ao substituir um implante ou um DIU, a toma deve ser iniciada no dia em que este é removido; ao substituir um injetável, a toma deve ser iniciada na altura em que a injeção seguinte deveria ser administrada) mas, em todos estes casos, é aconselhável a utilização simultânea de um método contraceptivo de barreira durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

-Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre de gravidez.

A mulher pode começar imediatamente a tomar os comprimidos. Se o fizer, não é necessário adotar quaisquer medidas contraceptivas adicionais.

-Após o parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez.

As mulheres devem ser aconselhadas a iniciar a toma dos comprimidos entre o 21.º e o 28.º dia após o parto ou um aborto no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método contraceptivo de barreira durante os primeiros 7 dias de toma. No caso de já ter tido relações sexuais, deve excluir-se a possibilidade de uma gravidez antes de iniciar a toma do COC ou deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual

No caso de mulheres a amamentar: ver secção 4.6.

#### Comprimidos esquecidos

Os comprimidos placebo da última fila (5.ª) do blister podem ser ignorados. Contudo, devem ser eliminados de modo a evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos placebo. O aconselhamento seguinte refere-se exclusivamente aos comprimidos ativos esquecidos:

Se o atraso for inferior a 12 horas na toma de qualquer comprimido, não há redução na eficácia contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembre e deverá tomar os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso for superior a 12 horas na toma de qualquer comprimido, poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Duas regras básicas podem ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. A ingestão dos comprimidos nunca deverá ser suspensa por um período superior a 4 dias.

2. São necessários 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos para obter uma supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Assim, na prática diária pode aconselhar-se o seguinte:

Dias 1 a 7 (Semana 1)

O último comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique ingerir dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, um preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo da fase de comprimidos placebo isso tiver ocorrido, maior é o risco de gravidez.

Dias 8 a 14 (Semana 2)

O último comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros deverão ser tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se foi esquecido mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

Dias 15 a 24 (Semana 3)

O risco de uma fiabilidade reduzida é iminente devido à proximidade da fase de comprimidos placebo. Contudo, é possível prevenir a redução da proteção contraceptiva através de ajuste do esquema posológico. Cumprindo uma das opções a seguir indicadas, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira destas duas opções e utilizar também precauções adicionais nos próximos 7 dias.

O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os comprimidos devem continuar a ser tomados à hora habitual até ter tomado todos os comprimidos ativos. Os 4 comprimidos placebo da última fila devem ser eliminados. Deve iniciar imediatamente o blister seguinte. É pouco provável que a utilizadora tenha uma hemorragia de privação antes de terminar a secção de comprimidos ativos do segundo blister, mas podem surgir episódios de spotting ou hemorragia de disrupção nos dias em que toma os comprimidos.

A mulher também poderá ser aconselhada a deixar de tomar os comprimidos ativos do blister atual. Nesse caso, deve tomar os comprimidos placebo da última fila durante até 4 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar comprimidos e posteriormente continuar com próximo blister.

Se a mulher se esqueceu de tomar os comprimidos e, subseqüentemente, não teve a hemorragia de privação durante a fase dos comprimidos placebo, deve considerar a possibilidade de estar grávida.

O que fazer em caso de distúrbios gastrointestinais

Se ocorrerem distúrbios gastrointestinais graves (por ex., vômitos ou diarreia), a absorção pode não ser completa e devem ser adotadas medidas contraceptivas adicionais. Se os vômitos ocorrerem nas 3-4 horas seguintes à toma dos comprimidos ativos, deve ser tomado um novo comprimido (substituto) assim que possível. O novo comprimido deve ser tomado nas 12 primeiras horas em relação à hora habitual de toma, se possível. Se decorrerem mais de 12 horas, aplica-se o conselho relativo aos comprimidos esquecidos, dado na secção 4.2. "Comprimidos esquecidos". Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, terá de o(s) comprimido(s) adicional(ais) de outro blister.

Como adiar uma hemorragia de privação

Para atrasar a menstruação a mulher deve continuar com outro blister de Lowelle, sem tomar os comprimidos placebo do blister atual. A extensão pode ser mantida durante o tempo que desejar, até terminar os comprimidos ativos do segundo blister. Durante a extensão a mulher poderá apresentar spotting ou hemorragia de disrupção. A toma regular de Lowelle deve ser retomada após a fase de comprimidos placebo.

Para alterar os seus períodos menstruais para um dia da semana diferente daquele a que está habituada como esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a encurtar a próxima fase de comprimidos placebo durante os dias que desejar. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não apresentar uma hemorragia de privação e de ocorrer spotting ou hemorragia de disrupção durante o blister seguinte (tal como acontece quando se atrasa um período menstrual).

### Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se ocorrer uma dessas situações pela primeira vez durante a utilização de COCs, esta deve ser imediatamente interrompida:

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1

Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)

Tromboembolismo venoso – TEV atual (com anticoagulantes) ou antecedentes do mesmo (p. ex. trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP])

Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à APC (incluindo Fator V de Leiden), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S

Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4)

Um risco elevado de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4)

Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Tromboembolismo arterial - tromboembolismo arterial atual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ex., enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (p. ex., angina de peito)

Doença cerebrovascular – acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (p. ex., acidente isquémico transitório, AIT)

Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)

Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais

Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:

diabetes mellitus com sintomas vasculares

hipertensão grave

dislipoproteinemia grave

Diagnóstico ou suspeita de doenças malignas dependentes de esteroides sexuais (por ex., dos órgãos genitais ou da mama)

Presença ou história clínica de afeções hepáticas graves, enquanto os valores da função hepática não forem normalizados

Presença ou história clínica de tumores hepáticos benignos ou malignos

Hemorragia vaginal não diagnosticada

Pancreatite ou antecedente se associada com dislipoproteinemia grave

O Lowelle é contra-indicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (consultar as secções 4.4 e 4.5).

Advertências e precauções especiais de utilização

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Lowelle deverá ser discutida com a mulher.

Em caso de agravamento ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deverá ser aconselhada a contactar o seu médico para determinar se a utilização de Lowelle deverá ser descontinuada.

Afeções da circulação

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

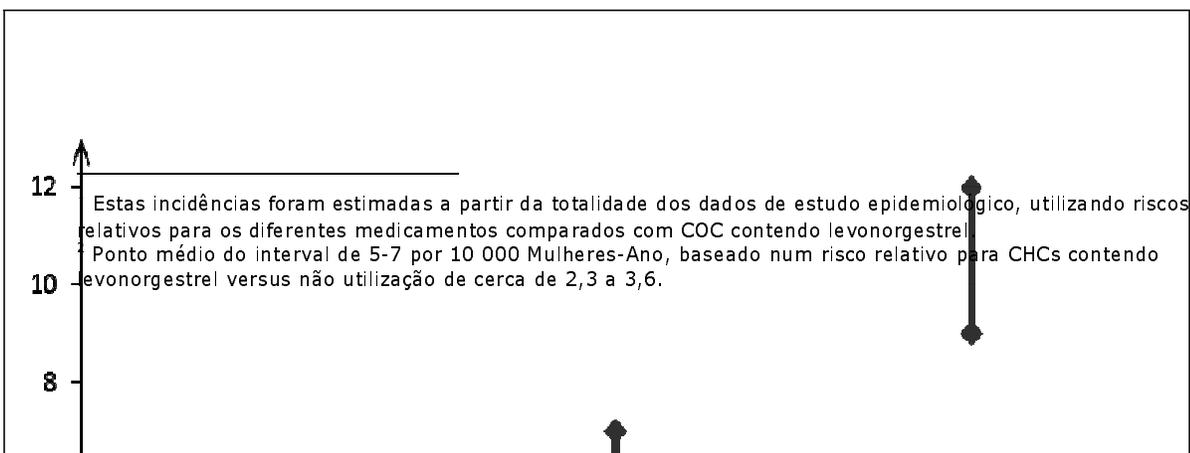
A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros medicamentos, tais como Lowelle, poderão elevar este nível de risco para duas vezes. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Lowelle, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10 000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estima-se 1 que em cada 10 000 mulheres que utilizam um CHC contendo gestodeno, entre 9 e 12 mulheres desenvolverão um TEV no prazo de um ano; tal compara-se com cerca de 6 2 mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

O TEV poderá ser fatal em 1-2% dos casos.



Número de acontecimentos de  
TEV

Não utilizadora de COC  
(2 acontecimentos)

COC                    contendo  
levonorgestrel  
(5-7 acontecimentos)

COC                    contendo  
gestodeno  
(9-12 acontecimentos)

Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina.

Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC poderá aumentar substancialmente em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

Lowelle é contraindicado se uma mulher tiver múltiplos fatores de risco que a colocam num risco elevado de trombose venosa (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais de um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total de TEV deverá ser

considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada (incluindo viagens aéreas >4 horas), grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional.  O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Lowelle não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco	
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão de trombose venosa.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente o período de 6 semanas do puerpério, deve ser considerado (para informação sobre "Fertilidade, gravidez e aleitamento" ver secção 4.6.

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

tumefação unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;  
dor ou sensibilidade na perna, que poderá ser apenas sentida em pé ou ao andar;  
calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descorada na perna.

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;  
tosse súbita que poderá estar associada a hemoptise;  
dor torácica aguda;  
atordoamento ou tonturas graves;  
batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (por exemplo, "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., infeções do trato respiratório).

Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, tumefação e ligeira descoloração azul de uma extremidade.

Se a oclusão ocorrer no olho, os sintomas podem ir desde visão desfocada sem dor, que pode progredir até à perda da visão. Por vezes, a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos associaram a utilização de CHC com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou para acidente cerebrovascular (p. ex., acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral). Os acontecimentos tromboembólicos arteriais poderão ser fatais.

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente cerebrovascular em utilizadoras de CHC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). Lowelle é contraindicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para TEA que a colocam num risco elevado de trombose arterial (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais do que um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

Tabagismo	As mulheres deverão ser aconselhadas a não fumarem se desejarem utilizar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar, deverão ser vivamente aconselhadas a utilizarem um método diferente de contraceção.
Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodrómico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

#### Sintomas de TEA

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;  
 problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;  
 confusão súbita, problemas ao falar ou entender;  
 problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;  
 cefaleia súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida;  
 perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

Os sintomas de enfarte do miocárdio (EM) podem incluir:

dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou de repleção no peito, braço ou abaixo do esterno;  
 desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;  
 sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;  
 sudação, náuseas, vômitos ou tonturas;  
 fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;  
 batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

#### Tumores:

##### Cancro do colo do útero

Em alguns estudos epidemiológicos foi relatado um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras de longa duração de COC, mas ainda não é claro até que ponto é que este achado poderá ser influenciado pelo impacto associado ao comportamento sexual e a outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

##### Cancro da mama

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado (RR=1,24) de diagnóstico cancro da mama em mulheres que estão a usar COC. O risco adicional desaparece gradualmente durante o período de 10 anos depois de suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número adicional de casos de cancro da mama diagnosticados em mulheres que estão a usar COC e em utilizadoras recentes é baixo comparativamente com o risco global de cancro da mama.

Estes estudos não oferecem evidências de uma relação causal. O padrão de risco aumentado observado poderá dever-se a um diagnóstico precoce do cancro da mama em utilizadoras de COC, aos efeitos biológicos dos COC ou a uma combinação de ambos os fatores. Os cancros da mama diagnosticados em mulheres que sempre foram utilizadoras tendem a estar numa fase menos avançada, do ponto de vista clínico, do que os cancros diagnosticados em mulheres que nunca foram utilizadoras.

##### Tumores hepáticos

Foram comunicados casos de tumores hepáticos benignos e malignos em utilizadoras de COC. Em casos isolados, estes tumores conduziram a uma hemorragia intra-abdominal, com risco de vida. Se ocorrer dor intensa na zona superior do abdómen, se existir hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que estão a utilizar COC, a possibilidade de um tumor hepático deve ser considerada como diagnóstico diferencial.

##### Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com antecedentes familiares poderão apresentar um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COC.

No caso de insuficiência aguda ou crónica da função hepática, deve suspender-se a utilização de Lowelle até que os valores das análises da função hepática regressem ao normal. As hormonas esteroides podem ser pouco metabolizadas nas doentes com uma função hepática comprometida.

Embora tenham sido relatados ligeiros aumentos da tensão arterial em muitas mulheres que utilizam COC, é rara a ocorrência de aumentos clinicamente significativos da tensão arterial. No caso de surgir hipertensão clínica persistente durante a utilização de COC, a toma deve ser interrompida e a hipertensão deve ser tratada. A utilização de COC pode ser retomada, caso seja apropriado, quando os valores da tensão arterial forem normalizados com recurso a terapêutica anti-hipertensora.

Foi relatada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações tanto na gravidez como na utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a utilização de

COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Os COC podem influenciar a resistência periférica à insulina e a tolerância à glicose. Consequentemente, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente monitorizadas durante a utilização de COC.

Lowelle contém lactose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose que fazem uma dieta isenta de lactose devem ter este facto em consideração.

Foram comunicados casos de agravamento da depressão endógena, da epilepsia (ver secção 4.5 Interações), da doença de Crohn e da colite ulcerosa durante a utilização de COC.

Pode ocorrer cloasma, particularmente em mulheres com uma história clínica de cloasma durante a gravidez. As mulheres com tendência para desenvolver cloasma devem evitar a exposição à luz solar ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem a tomar COC.

#### Elevações da ALT

Durante ensaios clínicos com doentes com infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) tratadas com medicação contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, ocorreram elevações da transaminase (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) de forma significativamente mais frequente em mulheres que utilizavam medicação contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos hormonais combinados (CHCs) (consultar as secções 4.3 e 4.5).

#### Eficácia reduzida

A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida no caso de esquecimento da toma de comprimidos, diarreia intensa ou vómitos (ver secção 4.2) ou utilização de medicação concomitante (ver secção 4.5).

#### Redução do controlo ciclo

Com todos os contraceptivos orais combinados podem ocorrer hemorragias irregulares (spotting ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Assim, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só tem significado após um período de adaptação de cerca de 3 ciclos.

Se as irregularidades menstruais persistirem, pode ser necessário considerar a utilização de COC com um teor hormonal mais elevado. Se as irregularidades

hemorrágicas ocorrerem depois de ciclos anteriores normais, devem ser tidas em consideração causas não hormonais e são indicadas medidas de diagnóstico adequadas, de modo a excluir malignidade ou gravidez.

Durante alguns ensaios clínicos, foi observada amenorreia não relacionada com gravidez em 7% dos ciclos (ou seja, em 24% das mulheres durante a duração total dos ensaios clínicos) e 3,6% das mulheres apresentaram ciclos consecutivos com amenorreia. Durante os ensaios clínicos, apenas 1% das mulheres interromperam o tratamento por causa da amenorreia.

No caso de amenorreia, se o Lowelle foi tomado de acordo com as recomendações, não existe qualquer razão para interromper o tratamento ou para efetuar um teste de gravidez. Se o Lowelle não foi tomado de acordo com as recomendações, ou caso a amenorreia ocorra após um longo período de ciclos regulares, deve ser confirmada a ausência de gravidez.

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-tratamento (o poderá estar associado com anovulação) ou oligomenorreia, principalmente no caso de ser um sintoma preexistente. Normalmente, estas situações desaparecem espontaneamente. Em caso de persistência, antes de ser efetuada uma nova prescrição, deve rastrear-se a existência de uma possível doença pituitária.

#### Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Lowelle, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e deve excluir-se uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Lowelle comparativamente a outros CHC, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma trombose suspeita.

A mulher deverá também ser instruída a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infeções pelo VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações medicamentosas que resultam num aumento da depuração das hormonas sexuais podem originar hemorragias de disrupção e falhas na eficácia contraceptiva. Esta situação foi identificada com as hidantoínas, os barbitúricos, a primidona, a carbamazepina e a rifampicina; também se suspeita que possa ocorrer com a oxcarbazepina, o topiramato, a griseofulvina, o felbamato e o ritonavir. O mecanismo desta interação parece assentar nas propriedades de indução das enzimas hepáticas destes medicamentos. Geralmente observa-se uma indução máxima das enzimas apenas 2-3 semanas após o início do tratamento, mas que pode persistir durante pelo menos 4 semanas após o final do tratamento.

As mulheres sujeitas a um tratamento de curto prazo com qualquer um dos grupos de medicamentos acima mencionados ou com os medicamentos individuais, devem

utilizar temporariamente um método contraceptivo de barreira juntamente com as pílulas contraceptivas, ou seja, durante o período de tempo em que o medicamento e as pílulas contraceptivas são utilizados em simultâneo, bem como durante os primeiros 7 dias após a suspensão do medicamento. As mulheres em tratamento com rifampicina devem utilizar um método contraceptivo de barreira juntamente com as pílulas contraceptivas durante o período de tempo em que estiverem a utilizar a rifampicina, bem como durante os primeiros 28 dias após a sua suspensão. Se a toma concomitante de outro medicamento se prolongar para além do número de comprimidos do blister de pílulas contraceptivas, a mulher deve iniciar o blister seguinte sem cumprir o intervalo normal sem comprimidos.

Existe um risco de galactorreia devido a um aumento da sensibilidade do tecido mamário à prolactina causado pela flunarizina.

A troleandomicina poderá aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com COC.

No caso das utilizadoras a longo prazo de medicamentos que induzem as enzimas hepáticas, deve recomendar-se a utilização de outras medidas contraceptivas.

As doentes em tratamento com Lowelle não devem utilizar em simultâneo produtos/medicamentos alternativos contendo *Hypericum perforatum* (hipericão), uma vez que estes produtos podem causar uma perda do efeito contraceptivo. Foram comunicados casos de hemorragia de privação e de gravidez indesejada.

O *Hypericum perforatum* (hipericão) aumenta, por indução enzimática, a quantidade das enzimas que metabolizam os medicamentos. O efeito da indução enzimática pode persistir durante pelo menos 1-2 semanas após o final do tratamento com o *Hypericum*.

Efeitos dos COC sobre outros fármacos: os contraceptivos orais podem interferir com o metabolismo de outros fármacos. Por esse motivo, as concentrações plasmáticas e tecidulares podem aumentar (por ex., ciclosporina) ou diminuir (por ex., lamotrigina).

#### Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de certas análises clínicas, incluindo os parâmetros bioquímicos referentes à função hepática, tiroideia, suprarrenal e renal; os níveis plasmáticos de proteínas (de transporte) tais como a globulina de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; os parâmetros referentes ao metabolismo dos hidratos de carbono e os parâmetros referentes à coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos intervalos normais de referência.

#### Interações farmacodinâmicas

A utilização concomitante de medicação que contenha ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, poderá aumentar o risco de elevações da ALT (consultar as secções 4.3 e 4.4). Desta forma, as utilizadoras de Lowelle têm de mudar para um método alternativo de contraceção (por ex., contraceção apenas com progestagénio ou métodos não hormonais) antes de iniciarem a terapia com este regime medicamentoso combinado. A toma de Lowelle pode ser retomada 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime medicamentoso combinado.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Lowelle não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com Lowelle, o medicamento deve ser imediatamente suspenso.

Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um aumento do risco de defeitos congénitos em crianças de progenitoras que utilizaram COC antes da gravidez, nem efeitos teratogénicos quando os COC foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

##### Amamentação

Os esteroides contraceptivos podem influenciar o aleitamento, pois podem diminuir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser excretadas no leite. Assim, a utilização de esteroides contraceptivos não deve geralmente ser aconselhada a mulheres a amamentar até ao desmame completo da criança.

O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deverá ser considerado quando se reinicia Lowelle (ver secções 4.2 e 4.4).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lowelle sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com contraceptivos orais de estrogénio – progestagénio:

Durante alguns ensaios clínicos foi observada amenorreia em 15% das doentes (ver [secção 4.4](#)). Os efeitos indesejáveis mais frequentemente (> 10%) comunicados por doentes durante ensaios clínicos de fase III e durante a utilização pós-comercialização do produto foram cefaleias, incluindo enxaquecas, e hemorragia/spotting.

##### Descrição de reações adversas seleccionadas

Em mulheres a utilizar CHC foi observado um risco aumentado de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, trombose venosa e embolia pulmonar, os quais são discutidos mais detalhadamente na secção 4.4.

Foram comunicados outros efeitos indesejáveis durante a utilização de contraceptivos orais de estrogénio – gestodeno:

Frequência MedDRA Classe de sistema de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$ )	Muito raros ( $< 1/10\ 000$ )
--	--	--	--	----------------------------------

Infeções	Vaginite incluindo candidíase vaginal			
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas/anafilactóides com muito raros casos de urticária, angioedema, afeções circulatorias e respiratórias graves	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Retenção de líquidos	Alterações do apetite (aumento ou diminuição)	Intolerância à glicose	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Exacerbação do lúpus eritematoso sistémico
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações do humor incluindo depressão, alterações da libido			
Doenças do sistema nervoso	Nervosismo, tonturas			Exacerbação da coreia
Afeções oculares			Irritação causada pelas lentes de contacto	Nevrite ótica, trombose da veia retiniana
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				Adenoma hepático, carcinoma hepatocelular
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos, dor abdominal	Cãibras e distensão abdominais		Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Icterícia colestática	Cálculos biliares, colestase*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Rash, cloasma (melasma) com risco de persistência, hirsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema polimorfo
Doenças do sangue e do sistema linfático				Síndrome hemolítica urémica

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Mastalgia e sensibilidade mamária, secreção, dismenorreia, modificação das secreções vaginais e da menstruação, ectrópio cervical			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema			
Afeções congénitas, familiares e genéticas				Agravamento da porfíria
Vasculopatias		Hipertensão	Tromboembolismo arterial, Tromboembolismo venoso	
Exames complementares de diagnóstico	Alterações do peso (aumento ou diminuição)	Alterações dos lípidos plasmáticos, incluindo hipertrigliceridemia		

\* Os contraceptivos orais de estrogénio – gestodeno podem agravar cálculos biliares e colestase preexistentes.

Foram comunicados os seguintes eventos adversos graves em mulheres que utilizavam COC, ver secções 4.3 e 4.4.

Doenças hepáticas (por ex., tumores hepáticos)

Existe um aumento muito ligeiro da frequência de diagnóstico de cancro da mama entre as utilizadoras de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número adicional de casos é baixo em relação ao risco global de cancro da mama. Desconhece-se qualquer relação causal com a utilização de COC. Para informações adicionais, ver secções 4.3 e 4.4.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)  
ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

#### 4.9 Sobredosagem

Não foram observados quaisquer efeitos indesejáveis graves após a ingestão de doses elevadas de contraceptivos de estrogénio – progestagénio. A experiência geral adquirida com a utilização de contraceptivos orais de estrogénio – progestagénio mostra que os sintomas com probabilidade de aparecerem nesses casos são: náuseas, vómitos e, em mulheres jovens, ligeira hemorragia vaginal. Não existe antídoto e o tratamento deve ser puramente sintomático.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

##### PROGESTAGÉNIOS E ESTROGÉNIOS, ASSOCIAÇÃO FIXA

(sistema urinário e genital e hormonas sexuais)

Código ATC: G03AA10.

Combinação monofásica de estrogénio-progestagénio.  
Índice de Pearl global: 0,24 (21 521 ciclos)

O efeito contraceptivo das pílulas contraceptivas baseia-se na interação de vários fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações do endométrio. Para além de evitarem a gravidez, os COC têm várias propriedades positivas que, quando ponderadas relativamente às suas propriedades negativas (ver 4.4 e 4.8 Advertências, Efeitos indesejáveis), podem ser úteis na escolha do método anticoncepcional a utilizar. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação é frequentemente menos dolorosa e as hemorragias são mais ligeiras. Este último aspeto pode contribuir para reduzir a ocorrência de deficiência em ferro.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### ETINILESTRADIOL

###### Absorção

Quando tomado por via oral, o etinilestradiol é rápida e completamente absorvido. Após uma toma de 15 µg, são alcançados níveis plasmáticos máximos de 30 pg/ml num período de 1 a 1,5 horas. O etinilestradiol é submetido a um substancial metabolismo hepático de primeira passagem, com elevadas variações interindividuais. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 45%.

###### Distribuição

O volume de distribuição aparente do etinilestradiol é de 15 l/kg e a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. O etinilestradiol induz a síntese hepática de SHBG e CBG. Durante o tratamento com 15 µg de etinilestradiol, a concentração plasmática de SHBG sobe de 86 para aproximadamente 200 nmol/l.

#### Biotransformação

O etinilestradiol é completamente metabolizado (a depuração plasmática dos metabolitos é de aproximadamente 10 ml/min/kg). Os metabolitos são excretados na urina (40%) e nas fezes (60%).

#### Eliminação

A semivida de eliminação do etinilestradiol é de aproximadamente 15 horas. Apenas uma pequena fração do etinilestradiol é excretada na forma inalterada. Os metabolitos do etinilestradiol são excretados na urina e na bÍlis numa razão de 4:6.

#### Estado estacionário

O equilíbrio do estado estacionário é atingido na segunda metade do ciclo de tratamento e há uma acumulação das concentrações séricas do etinilestradiol com um fator de 1,4 a 2,1.

### GESTODENO

#### Absorção

Quando tomado por via oral, o gestodeno é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%. Após a administração de uma dose única de 60 µg, são alcançados níveis plasmáticos máximos de 2 ng/ml em cerca de 1 hora. As concentrações plasmáticas são altamente dependentes das concentrações de SHBG.

#### Distribuição

Após uma dose única de 60 µg, o volume de distribuição aparente é de 1,4 l/kg. O gestodeno liga-se na proporção de 30% à albumina sérica e de 50 a 70% à SHBG.

#### Biotransformação

O gestodeno é completamente metabolizado. Após uma dose única de 60 µg, a depuração metabólica é de aproximadamente 0,8 ml/min/kg. Os metabolitos inativos são excretados na urina (60%) e nas fezes (40%).

#### Eliminação

A semivida de eliminação aparente é de aproximadamente 13 horas. Prolonga-se até 20 horas quando o gestodeno é administrado concomitantemente com o etinilestradiol.

#### Estado estacionário

Com a administração repetida da combinação gestodeno/etinilestradiol, as concentrações plasmáticas aumentam com um fator de 2 a 4.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O etinilestradiol e o gestodeno não são genotóxicos. Estudos de carcinogenicidade com etinilestradiol isolado ou combinado com vários progestagénios não indicam qualquer risco carcinogénico especial para as mulheres, quando utilizado de acordo com as indicações para contraceção. Contudo, deve salientar-se que as hormonas

sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos e tumores hormono-dependentes.

Estudos de toxicidade reprodutiva com etinilestradiol isolado ou combinado com vários progestagénios sobre a fertilidade, desenvolvimento fetal ou capacidade reprodutora não revelaram efeitos indesejáveis para os seres humanos, quando utilizado conforme o recomendado.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Comprimido amarelo revestido por película (ativo):

Núcleo:

Lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Polacrilina potássica

Revestimento:

Amarelo Aquapolish®: Hipromelose, hidroxipropilcelulose, talco, óleo de algodão hidrogenado, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172)

Comprimido branco (placebo):

Starlac® (lactose monoidratada, amido de milho), estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

24 comprimidos amarelos revestidos por película e 4 comprimidos brancos em embalagens tipo blister (PVC/alumínio); uma caixa contém 1 blister.

24 comprimidos amarelos revestidos por película e 4 comprimidos brancos em embalagens tipo blister (PVC/alumínio); uma caixa contém 3 blisters.

24 comprimidos amarelos revestidos por película e 4 comprimidos brancos em embalagens tipo blister (PVC/alumínio); uma caixa contém 6 blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

APROVADO EM  
25-12-2020  
INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STRAGEN Nordic A/S  
Helsingørsgade 8C,  
3400 Hillerød  
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO  
(1x28) 5286877, (3x28) 5286901, (6x28) 5286919

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO  
23.04.2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO